

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局(43) 国际公布日:
2004年9月30日 (30.09.2004)

PCT

(10) 国际公布号:
WO 2004/082668 A1(51) 国际分类号⁷: A61K 31/122, 31/164, 9/127, 7/48, A61P 17/02, 17/14, 17/16, 17/00

(21) 国际申请号: PCT/CN2004/000234

(22) 国际申请日: 2004年3月22日 (22.03.2004)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权: 03115914.1 2003年3月20日 (20.03.2003) CN

(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 上海家化联合股份有限公司 (SHANGHAI JIAHWA UNITED CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市宝定路527号, Shanghai 200082 (CN)。

(72) 发明人及

(75) 发明人/申请人(仅对美国): 陈建明 (CHEN, Jianming) [CN/CN]; 高申 (GAO, Shen) [CN/CN]; 李慧良 (LI, Huiliang) [CN/CN]; 林惠芬 (LIN, Huifen) [CN/CN]; 魏少敏 (WEI, Shaomin) [CN/CN]; 张仰眉 (ZHANG, Yangmei) [CN/CN]; 吕洛 (LU, Luo) [CN/CN]; 钟延强 (ZHONG, Yanqiang) [CN/CN]; 史青 (SHI, Qing) [CN/CN]; 郭奕光 (GUO, Yiguang) [CN/CN]; 管斐 (GUAN, Fei) [CN/CN]; 王巍 (WANG, Wei) [US/US]; 马来记 (MA, Laiji) [CN/CN]; 顾娟 (GU, Juan) [CN/CN]; 中国上海市保定路527号上海家化联合股份有限公司, Shanghai 200082 (CN)。

(74) 代理人: 隆天国际知识产权代理有限公司 (LUNG TIN INTERNATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY

AGENT LTD.); 中国北京市朝阳区慧忠路5号远大中心B座18层, Beijing 100101 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

根据细则4.17的声明:

- 关于申请人在国际申请日有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))对除美国以外的所有指定国
- 发明人资格(细则4.17(iv))仅对美国

本国际公布:

- 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: COENZYME Q₁₀-CONTAINING PROLIPOSOME AND PREPARATION THEREOF(54) 发明名称: 一种辅酶Q₁₀前体脂质体及其制备方法

(57) Abstract: A coenzyme Q₁₀ and ceramide-containing proliposome, and the use for the manufacture of a pharmaceutical preparation and cosmetics thereof. The proliposome comprise further other lipid components. The granular and lyophilized solid-preparation is produced by lyophilization or spray drying. Then, the coenzyme Q₁₀-containing proliposome is obtained by adding water in the said soil-preparation and shaking. The present invention can further improve the transdermal absorption of coenzyme Q₁₀; improve the effect of coenzyme Q₁₀ in cosmetics; and improve the stability of coenzyme Q₁₀ and liposome, which facilitate the formulation of cosmetics.

(57) 摘要

本发明涉及药物制剂和化妆品领域, 特别涉及一种含神经酰胺的辅酶Q₁₀脂质体及其在制备药物制剂和化妆品中的用途。本发明其结构中还含有其它脂质成分, 经冷冻干燥或喷雾干燥, 制成颗粒状、冻干状固体制剂, 使用前加一定量的水, 经水合, 振荡即能回复成辅酶Q₁₀脂质体。本发明能进一步提高辅酶Q₁₀的透皮吸收, 提高辅酶Q₁₀在化妆品中的使用效果, 能提高辅酶Q₁₀和脂质体的稳定性, 使在化妆品配方使用时更灵活、方便。

一种辅酶 Q₁₀ 前体脂质体及其制备方法

技术领域

本发明涉及药物制剂和化妆品领域，具体涉及一种辅酶 Q₁₀ 前体脂质体，特别涉及含神经酰胺的辅酶 Q₁₀ 前体脂质体及其制备方法和用途。

背景技术

辅酶 Q₁₀ (coenzyme Q₁₀, ubidecarenone) 是一类与维生素有相同特征的脂溶性醌类化合物，具有明显的抗氧化和自由基清除作用，是目前众多抗衰老产品中重要功能性成份之一。研究证明，辅酶 Q₁₀ 能促进皮肤新陈代谢，促进面、手部皮肤细胞呼吸链传递和 ATP 产生，同时抑制皮肤脂质过氧化，从而对皮肤起到滋养和活化作用。已有报道，含有辅酶 Q₁₀ 的紧身乳和晒后霜具有明显的防皱、美白，使皮肤富于弹性等功效。辅酶 Q₁₀ 不仅具有护肤作用，而且对人体皮肤疾病具有防治作用，研究表明，辅酶 Q₁₀ 对光过敏症、皮炎、脱发、疮疖、皮肤溃疡创伤及色素沉着等有明显的治疗作用。但由于辅酶 Q₁₀ 分子结构中含有不饱和双键，因此极不稳定，极易被空气中的氧、光线氧化和分解，受热或遇到金属离子则更加速其分解变质。结果往往导致产品中辅酶 Q₁₀ 含量降低，或者很快失去活性，影响了产品的质量和实际应用效果。另外，辅酶 Q₁₀ 为脂溶性化合物，易造成水性介质化妆品的调配困难，极大地限制了辅酶 Q₁₀ 的开发和应用。

脂质体是由磷脂双分子层构成的亲水性囊泡，具有提高被包封药物的稳定性、促进药物透皮吸收，延长药物作用时间以及对局部病变部位的靶向作用和降低药物毒副作用等特点。因此，脂质体作为药物载体已广泛应用于药物制剂及化妆品。辅酶 Q₁₀ 脂质体可提高药物的稳定性、提高药物穿透皮肤的能力、提高药物的水溶性。但是，通常辅酶 Q₁₀ 脂质体为脂质体混悬液，其稳定性存在明显的不足。原因如下：

1、脂质体作为胶体微粒是一种热力学不稳定系统，在水溶液中易发生聚集、融合、沉降，磷脂的氧化分解，包封药物的渗漏等，从而导致脂质体的不稳定：

2、辅酶 Q₁₀结构的不稳定性使药物在水溶液中更不稳定：

5 3、辅酶 Q₁₀，脂质体混悬液其药物的含量一般是固定的，而不同化妆品中对辅酶 Q₁₀的含量要求不同，造成辅酶 Q₁₀脂质体混悬液在含有辅酶 Q₁₀化妆品的配制不灵活。

因此，寻找一种方便、灵活，便于含辅酶 Q₁₀化妆品配制的、并能使脂质体及其药物更为稳定、可长期放置稳定的脂质体配方显得尤为需要。

10

发明内容

本发明的目的是针对辅酶 Q₁₀以及普通辅酶 Q₁₀脂质体的不足，提供一种含神经酰胺的辅酶 Q₁₀前体脂质体。本发明能提高辅酶 Q₁₀和脂质体的稳定性，使在化妆品配制使用时更灵活、方便。

15 本发明制备的辅酶 Q₁₀前体脂质体为颗粒状、冻干状的固体制剂，临用前加一定量的水，经水合，振荡即能回复成辅酶 Q₁₀脂质体。

本发明公开的辅酶 Q₁₀前体脂质体结构中含有神经酰胺，其含量为 0.1 %~20 % (W / W)。神经酰胺能进一步提高辅酶 Q₁₀的透皮吸收，提高辅酶 Q₁₀在化妆品中的使用效果。

20 本发明所述的含神经酰胺的辅酶 Q₁₀前体脂质体通过下述方法和步骤制备：

1) 将辅酶 Q₁₀与神经酰胺等脂质成分通过加热熔融或用适当的有机溶剂溶解，制成脂质溶液，

25 2) 通过流化床将上述脂质溶液直接喷雾于悬浮在流化床中间的支撑剂上，挥发有机溶剂，即得含神经酰胺的辅酶 Q₁₀前体脂质体，

3) 将上述 1) 的脂质溶液与含有支撑剂的水溶液通过已知方法薄膜分散法或熔融法或注入法制成含有支撑剂的辅酶 Q₁₀脂质体，

4) 将含有支撑剂的辅酶 Q₁₀ 脂质体经冷冻干燥或喷雾干燥, 去除水分, 即得含神经酰胺的辅酶 Q₁₀ 前体脂质体。

本发明公开的含神经酰胺的辅酶 Q₁₀ 前体脂质体, 其中含辅酶 Q₁₀ 0.2~40% (W / W), 加水回复后, 辅酶 Q₁₀ 在脂质体中含量为 0.1~20% (W / W)。

本发明所述的适当的有机溶剂包括二氯甲烷、三氯甲烷、乙醚和乙醇。

本发明所述的支撑剂在含神经酰胺的辅酶 Q₁₀ 前体脂质体中含量为 1~80%。

本发明所述的支撑剂选自甘露醇, 葡萄糖, 山梨醇, 蔗糖, 乳糖, 海藻糖, 氯化钠和聚乙烯吡咯烷酮中的一种。

本发明所述的脂质成分包括神经酰胺, 还包括下述至少一种成分, 如胆固醇, 大豆卵磷脂, 蛋黄卵磷脂, 氢化卵磷脂, 二硬脂酰磷脂酰胆碱, 二棕榈酰磷脂酰胆碱, 泊洛沙姆, 二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱和苄泽类非离子型表面活性剂。

本发明所用试剂材料均为市购。

本发明含神经酰胺的辅酶 Q₁₀ 前体脂质体具有普通脂质体的优点, 如提高药物稳定性、增加药物的透皮吸收和延长药物的作用时间, 还具有以下优点:

1. 能提高辅酶 Q₁₀ 脂质体的稳定性, 可长期放置稳定。

由于本前体脂质体是固体制剂, 能克服普通脂质体的聚集、沉降、融合和渗漏等不稳定性缺陷。

2. 提高辅酶 Q₁₀ 的稳定性。

由于本前体脂质体是固体制剂, 使不稳定性药物在固体状态下比液体状态更稳定

3. 能提高辅酶 Q₁₀ 透皮吸收。

由于本脂质体结构中含有神经酰胺, 具有明显促进药物透皮吸收的

作用。

4、可与配方中其它组分任意调配；使含有辅酶 Q₁₀ 化妆品的配制更为简单、方便。

一般含有脂质体的化妆品，其中脂质体所占体积百分率有一定的范围，5 超过范围会影响化妆品的有关性质，如粘度、流动性、稠度、活性成分的含量等，而且不同的化妆品对辅酶 Q₁₀ 的含量要求也不同。本发明含神经酰胺的辅酶 Q₁₀ 前体脂质体可根据需要，在使用前控制加水量，即可配制不同药物含量的脂质体，从而满足不同化妆品配方的需求。

10 具体实施方式

实施例 1：

取辅酶 Q₁₀ 120g，神经酰胺 50g，蛋黄卵磷脂 50g，胆固醇 100g，蔗糖 140g，pH7.4 磷酸缓冲液加至 1000mL，

15 将上述组方中辅酶 Q₁₀、神经酰胺、蛋黄卵磷脂、胆固醇置三角烧瓶中，加热熔融，置于 80℃恒温水浴中备用。用 pH7.4 磷酸缓冲液 800mL 将处方量的蔗糖溶解，过滤，将滤液水浴加热至与脂质溶液相同温度，将水溶液与脂质溶液振荡混合，冷却，用 pH7.4 磷酸缓冲液将混合液体加至 1000mL，经高压均质处理(高压 50MPa，低压 10MPa)，得到脂质体混悬液，经喷雾干燥，即得流动性很好的含神经酰胺的辅酶 Q₁₀ 前体脂质体。

20 实施例 2：

取辅酶 Q₁₀ 30g，神经酰胺 50g，大豆卵磷脂 30g，胆固醇 100g，泊洛沙姆 F₆₈ 40g，葡萄糖 200g，氯仿 200mL，pH7.4 磷酸缓冲液加至 1000mL。

25 将上述组方中辅酶 Q₁₀、神经酰胺、大豆卵磷脂、泊洛沙姆 F₆₈、胆固醇加到 10000mL 的圆底烧瓶中，用氯仿将上述脂质成分溶解，置 25~40℃恒温水浴中旋转薄膜蒸发，使脂质在圆底烧瓶底部成一层薄膜，备用。用 pH7.4 磷酸缓冲液 800mL 将处方量的葡萄糖溶解，过滤，将滤液倒入上述烧瓶中，水合，振荡，用 pH7.4 磷酸缓冲液将混合液体加至 1000mL，

经超声处理(output 4, duty cycle 50%, time 10 mins), 得到脂质体混悬液, 经冷冻干燥(温度-50℃, 真空度 50 millitorr), 即得疏松的含神经酰胺的辅酶 Q₁₀前体脂质体。

实施例 3:

5 取辅酶 Q₁₀ 50g, 神经酰胺 50g, 氢化卵磷脂 60g, 胆固醇 40g, 泊洛沙姆 F₆₈ 50g, 海藻糖 80g, 乙醚 200mL, pH7.4 磷酸缓冲液加至 1000mL。

将上述组方中辅酶 Q₁₀、神经酰胺、氢化卵磷脂、泊洛沙姆 F₆₈、胆固醇加到 500mL 三角烧瓶中, 用乙醚将上述脂质成分溶解, 备用。用 pH7.4 磷酸缓冲液 800mL 将处方量的海藻糖溶解, 过滤, 将滤液倒入三角烧瓶中, 置 30~60℃恒温水浴中, 磁力搅拌, 搅拌速度 200~1000rpm, 挥发有机溶剂, 得到脂质体混悬液, 经冷冻干燥(温度-50℃, 真空度 50 millitorr), 即得疏松的含神经酰胺的辅酶 Q₁₀前体脂质体。

实施例 4: 稳定性实验

分别将 3 批含神经酰胺的辅酶 Q₁₀前体脂质体、辅酶 Q₁₀普通脂质体(干燥前的脂质体悬液)于温度 40℃、相对湿度 75% 条件下放置。于放置后 0、1、2、3mo 分别用高效液相色谱法测定前体脂质体和普通脂质体中辅酶 Q₁₀含量, 以 0 mo 时前体脂质体和普通脂质体中辅酶 Q₁₀含量为 100%, 其它各时间药物含量与之分别作比较, 可得出药物含量随时间变化百分率。

20 表 1 为辅酶 Q₁₀在前体脂质体和普通脂质体中稳定性比较结果。

表 1

时 间 (mo)	辅酶 Q ₁₀ 变化百分率 (%)			
	0	1	2	3
普通脂质体	100.00	93.32	88.03	83.50
前体脂质体	100.00	99.86	99.53	98.76

n=3

结果表明，辅酶 Q₁₀普通脂质体中药物含量随时间明显降低，而前体脂质体中药物含量变化不大，说明本发明含神经酰胺的辅酶 Q₁₀前体脂质体能明显提高药物的稳定性。

权 利 要 求

5 1. 一种辅酶 Q₁₀ 前体脂质体，其特征在于其结构中还含有神经酰胺和其它脂质成分。

10 2. 如权利要求 1 所述的辅酶 Q₁₀ 前体脂质体，其特征在于所述的前体脂质体是颗粒状、冻干状的固体制剂。

3. 如权利要求 1 和 2 所述的辅酶 Q₁₀ 前体脂质体，其特征在于所述的前体脂质体含辅酶 Q₁₀ 0.2~40% W/W。

15 4. 如权利要求 1 和 2 所述的辅酶 Q₁₀ 前体脂质体，其特征在于所述的前体脂质体其中含神经酰胺 0.1~20% W/W。

5. 如权利要求 1 所述的辅酶 Q₁₀ 前体脂质体，其特征在于所述的其它脂质成分是下述至少一种成分：胆固醇，大豆卵磷脂，蛋黄卵磷脂，氢化卵磷脂，二硬脂酰磷脂酰胆碱，二棕榈酰磷脂酰胆碱，泊洛沙姆，二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱和苄泽类非离子型表面活性剂。

20 6. 如权利要求 1 和 2 所述的辅酶 Q₁₀ 前体脂质体的制备方法，其特征在于包括以下步骤：

(1) 将辅酶 Q₁₀ 与神经酰胺等脂质成分通过加热熔融或用适当的有机溶剂溶解，制成脂质溶液；

25 (2) 将脂质溶液直接喷雾在悬浮在流化床中间的支撑剂上，挥发有机溶剂，即得含神经酰胺的辅酶 Q₁₀ 前体脂质体；

(3) 将(1)制得的脂质溶液与含有支撑剂的水溶液通过薄膜分散法或熔融法或注入法制成含有支撑剂的辅酶 Q₁₀ 脂质体，

(4) 将含有支撑剂的辅酶 Q₁₀ 脂质体经过冷冻干燥或喷雾干燥，去除水分，即得含神经酰胺的辅酶 Q₁₀ 前体脂质体。

7. 如权利要求 6 所述的辅酶 Q₁₀ 前体脂质体的制备方法，其特征在于所述的支撑剂是甘露醇，葡萄糖，山梨醇，蔗糖，乳糖，海藻糖，氯化钠和聚乙烯吡咯烷酮中的一种。

8. 如权利要求 1 所述的辅酶 Q₁₀ 前体脂质体在制备药物制剂中的用

途。

9. 如权利要求 1 所述的辅酶 Q₁₀前体脂质体在制备化妆品中的用途。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2004/000234

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/122、A61K31/164、A61K9/127、A61K7/48、A61P17/02、A61P17/14、A61P17/16、A61P17/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
CPRS, CPA, MEDLINE

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CPRS and CPA: 辅酶, 泛醌、泛癸利酮、癸烯醌、神经酰胺、脂酰鞘氨醇、脂质体、脂

SEA and MEDLINE : ubidecarenone, coenzyme w Q, liposome, ceramide, cermaide, cholesterol, lecithin, DSPC, DPPC, DMPC, brij, poloxamer

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN, A, 1294017 (Wangjiwen et al) 09.May.2001 (09.05.2001), abstract	1-9
A	EP, A2, 0069399 (Eisai Co., Ltd) 12.Jan.1983 (12.01.1983), abstract	1-9
A	JP, A, 57075916 ((NICM) NIPPON chemiphar company) 12.May.1982 (12.05.1982), abstract	1-9
A	Mol Aspects Med. 1994, Vol(15), Weis,M et al, "Bioavailability of four oral coenzyme Q10 formulations in healthy volunteers" page273-280, MEDLINE abstract	1-9

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
10.Jun.2004 (10.06.04)

Date of mailing of the international search report

24 · JUN 2004 (24 · 06 · 2004)

Name and mailing address of the ISA/
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District,
100088 Beijing, China
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

4212

Telephone No. 86-10-62085087



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2004/000234

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Biofactors. 1999, Vol9, Niibori K et al, "Bioenergetic effect of liposomal coenzyme Q10 on myocardial ischemia reperfusion injury" page307-313, MEDLINE abstract	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2004/000234

Patent documents cited in the search report	Date of publication	family patent	Date of publication
CN1294017 A	09.May.2001	none	
EP0069399 A2	12.Jan.1983	JP58008010 ES8401526 PH17553 CA1197463 DE3273949D KR8802036	18.Jan.1993 01.Mar.1984 20.Sep.1984 03.Dec.1985 04.Dec.1986 13.Oct.1988
JP57075916 A	12.May.1982	none	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2004/000234

A. 主题的分类

A61K31/122、A61K31/164、A61K9/127、A61K7/48、A61P17/02、A61P17/14、A61P17/16、A61P17/00
 按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC7, A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

CPRS、CPA、MEDLINE

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CPRS 和 CPA: 辅酶, 泛癸利酮、癸烯酮、神经酰胺、脂酰鞘氨醇、脂质体、脂

SEA 和 MEDLINE: ubidecarenone, coenzyme w Q, liposome, ceramide, cermaide, cholesterol, lecithin, DSPC, DPPC, DMPC, brij, poloxamer

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN, A, 1294017(王纪文等) 09.5 月 2001 (09.05.2001), 摘要	1-9
A	EP, A2, 0069399 (Eisai Co., Ltd) 12.1 月 1983 (12.01.1983), 摘要	1-9
A	JP, A, 57075916 ((NICM) NIPPON chemiphar 公司) 12.5 月 1982 (12.05.1982), 德温特摘要	1-9
A	Mol Aspects Med. 第 15 卷, 1994 年出版, Weis, M 等人, "Bioavailability of four oral coenzyme Q10 formulations in healthy volunteers" 第 273-280 页, MEDLINE 摘要	1-9
A	Biofactors. 第 9 卷, 1999 年出版, Niibori K 等人, "Bioenergetic effect of liposomal coenzyme Q10 on myocardial ischemia reperfusion injury" 第 307-313 页, MEDLINE 摘要	1-9

 其余文件在 C 栏的续页中列出。 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

"%" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

10.6 月 2004 (10.06.04)

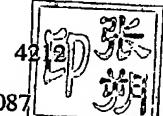
国际检索报告邮寄日期

24·6月2004 (24·06·2004)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区荷清桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

授权官员



电话号码: (86-10)62085087

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2004/000234

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1294017 A	09.5 月 2001	无	
EP0069399 A2	12.1 月 1983	JP58008010 ES8401526 PH17553 CA1197463 DE3273949D KR8802036	18.1 月 1993 01.3 月 1984 20.9 月 1984 03.12 月 1985 04.12 月 1986 13.10 月 1988
JP57075916 A	12.5 月 1982	无	